

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PIPÉRACILLINE & TAZOBACTAM POUR INJECTION

Préparation stérile de Pipéracilline -Tazobactam sodique
en poudre lyophilisée pour injection

2,25 g, 3,375 g et 4,5 g

Pour usage intraveineux

Antibiotique / inhibiteur de β -lactamases

Fabriqué par:

Orchid Healthcare

(une division de *Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.*)

Irungattukottai, Inde 602 105

Fabriqué pour:

Apotex Inc.

150 Signet Drive

Weston (ON) M9L 1T9

Contrôle n°108850

DATE DE PRÉPARATION:

Le 13 juin 2008

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	1
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	1
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	1
CONTRE-INDICATIONS	2
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI	10
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION	15
 PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
MICROBIOLOGIE	17
PHARMACOLOGIE	27
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
 PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 40

Pr **PIPÉRACILLINE & TAZOBACTAM POUR INJECTION**

Préparation stérile de Pipéracilline sodique et Tazobactam sodique en poudre lyophilisée pour injection

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients cliniques importants non médicinaux
Parentérale (Intraveineuse)	Poudre lyophilisée pour injection 2,25 g, 3,375 g et 4,5 g	Cette formulation ne contient aucun ingrédient non médicinal

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation stérile de pipéracilline sodique-tazobactam sodique) est un traitement qui s'adresse aux patients atteints d'infections bactériennes systémiques ou localisées, causées par des souches de type β -lactamase, résistantes à la pipéracilline mais sensibles à la combinaison pipéracilline/tazobactam, et qui proviennent des microorganismes présents dans les affections indiquées ci-dessous:

Infections intra-abdominales:

Appendicite (aggravée par une rupture ou abcès) et péritonite causées par une souche β -lactamase, résistante à la pipéracilline, provenant du *Escherichia coli* ou de la famille du groupe *Bacteroides fragilis*.

Infections cutanées et infections de la structure de la peau:

Infections banales et non banales de la peau et de sa structure, y compris la cellulite, les abcès cutanés, les infections aiguës ischémiques ou du pied résultant du diabète et par des souches β -lactamase, résistantes à la pipéracilline du *Staphylococcus aureus* (pas des souches résistantes à la méthicilline).

Infections d'ordre gynécologique:

Endométrite post-partum ou inflammation du pelvis causée par des souches β -lactamase, résistantes à la pipéracilline du *Escherichia coli*.

Infections acquises dans la communauté des voies respiratoires inférieures:

Pneumonie acquise dans la communauté (de sévérité moyenne seulement) causée par des souches β -lactamase, résistantes à la pipéracilline du *Haemophilus influenza*.

Pneumonie nosocomiale:

La pneumonie nosocomiale (cas modéré à sévère) causée par des souches β -lactamase, résistantes à la pipéracilline du *Staphylococcus aureus* et des souches sensibles à pipéracilline/tazobactam, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (le traitement de la pneumonie nosocomiale résultant de *P. aeruginosa* doit se faire en conjonction avec un aminoglycoside). (**Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Bien que la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection ne soient indiqués que pour les pathologies nommées ci-dessus, il est toutefois possible de traiter les infections causées par des organismes susceptibles à la pipéracilline au moyen de l'injection de Pipéracilline et Tazobactam en raison de la présence de la pipéracilline. La composante du tazobactam dans cette combinaison ne diminue pas l'efficacité de la pipéracilline à l'égard des organismes sensibles à celle-ci. Le traitement des infections polymicrobiennes, causées par des organismes sensibles à la pipéracilline et par les organismes productrices du β -lactamase, sensibles à la Pipéracilline et au Tazobactam pour injection, ne requiert donc pas l'ajout d'un autre antibiotique.

La préparation Pipéracilline - Tazobactam pour injection peut s'avérer utile dans la thérapie présomptive des pathologies décrites, avant même d'identifier les agents causateurs, grâce à la grande portée de son action bactéricide contre les organismes aérobies Gram positif et Gram négatif et anaérobies.

Des cultures adéquates doivent être effectuées avant d'entreprendre la thérapie antibactérienne, afin d'isoler et d'identifier les organismes à l'origine de l'infection et de déterminer leur sensibilité à la Pipéracilline-Tazobactam pour injection. Il faudra ajuster la thérapie antibactérienne, au besoin, une fois que les résultats des cultures ou de sensibilité sont établis.

CONTRE-INDICATIONS

L'usage de Pipéracilline et de Tazobactam pour injection (préparation stérile pipéracilline sodique-tazobactam sodique) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à toute forme de pénicilline, de céphalosporine ou de tout inhibiteur de β -lactamases.

ON A CONSTATÉ DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ SÉVÈRE ET PARFOIS FATALES (ANAPHYLACTIQUE/ ANAPHYLACTOÏDE [Y COMPRIS LE CHOC]) CHEZ DES PERSONNES TRAITÉES AVEC DES PÉNICILLINES. CES RÉACTIONS SONT PLUS PROBABLES CHEZ LES GENS AVEC DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX ALLERGÈNES MULTIPLES. SELON CERTAINS RAPPORTS, LES GENS SOUFFRANT D'UNE HYPERSENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE, QUI ONT CONNU DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ SÉVÈRE LORS DE LEUR TRAITEMENT AVEC DES CÉPHALOSPORINES. AVANT DE DÉBUTER UN TRAITEMENT À LA PIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM INJECTABLE (PIPÉRACILLINE STÉRILE SODIQUE/TAZOBACTAM SODIQUE), L'ON DOIT PROCÉDER PRUDEMMENT À L'ÉTUDE DES ANTÉCÉDENTS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES OU À D'AUTRES ALLERGÈNES. ADVENANT UNE RÉACTION ALLERGIQUE DURANT LE TRAITEMENT À LA PIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM INJECTABLE, IL FAUT ARRÊTER L'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTIQUE ET INSTAURER LE TRAITEMENT APPROPRIÉ. DES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES SÉVÈRES EXIGENT DES MESURES D'URGENCE IMMÉDIATES AU MOYEN DE L'ÉPINÉPHRINE, DE L'OXYGÈNE, EN ADMINISTRANT DES STÉROÏDES PAR VOIE INTRAVEINEUSE, OU EN DÉGAGEANT LES VOIES RESPIRATOIRES PAR INTUBATION SI BESOIN EST.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On note la présence de la colite pseudo-membraneuse avec presque tous les agents antibactériens, y compris avec pipéracilline/tazobactam, et dont la sévérité peut aller de modéré à dangereux pour la vie du malade. Il est donc essentiel de poser ce diagnostic chez les patients qui souffrent d'une diarrhée suite au traitement contenant des agents antibactériens.

Le traitement au moyen d'agents antibactériens modifie la flore normale de l'intestin et peut rendre propice la croissance de la clostridie. Des études montrent qu'une toxine produite par le *Clostridium difficile* est la cause primordiale d'une « colite secondaire à une antibiothérapie ».

Lorsqu'on a établi le diagnostic d'une colite pseudo-membraneuse, il faut alors entreprendre des mesures de traitement. Dans les cas peu sévères de colite pseudo-membraneuse, la suppression simple du médicament suffit. Dans les cas modérément graves à graves, il faudrait régulariser les taux de liquide et des électrolytes, veiller aux suppléments de protéine et au traitement à l'aide d'un médicament antibactérien, par voie orale, qui combattrait la colite *C. difficile*.

Généralités

On note des saignements ou une leucopénie importante à la suite d'une administration prolongée chez certains patients recevant des antibiotiques β -lactamase, y compris la pipéracilline. On associe parfois ces réactions à des anomalies dans les tests de coagulation, d'agrégation des

plaquettes et le temps de prothrombine; elles sont plus probables chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. En cas de saignement, il faut cesser l'administration des antibiotiques et instaurer le traitement qui convient.

On ne peut écarter la possibilité de l'établissement d'organismes résistants, capables de causer des super infections. Advenant ce cas, des mesures adéquates s'imposent. Tout comme avec d'autres pénicillines, les patients peuvent réagir avec une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si on leur administre des doses plus élevées que nécessaires, par voie intraveineuse (surtout en présence d'une insuffisance rénale).

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est constitué de sel monosodique de pipéracilline et de sel monosodique de tazobactam renfermant un total de 2,36 mEq (54,5 mg) de Na⁺ par gramme de pipéracilline dans le produit ainsi composé. On doit tenir compte de cet aspect lors du traitement des patients dont le régime est restreint en sel. Des analyses périodiques des électrolytes sont nécessaires chez les patients à risque de basses réserves de sodium et il ne faut pas écarter la possibilité de l'hypocalémie chez ces mêmes patients recevant un traitement cytotoxique ou des diurétiques.

La leucopénie et la neutropénie peuvent se produire, surtout suite à un traitement prolongé. Il faut donc effectuer de temps à autre des évaluations de la fonction hématopoïétique.

Semblablement à d'autres pénicillines mi-synthétiques, on note un risque de fièvre et de rougeurs chez les patients souffrant de la fibrose kystique lors du traitement à la pipéracilline.

Chez les patients affichant une clairance de la créatinine <40 ml/min et chez les patients en dialyse [hémodialyse et dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC)], il faut régler le dosage intraveineux par rapport à la sévérité de l'insuffisance rénale (**Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En raison de l'instabilité chimique, la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse avec des solutions contenant seulement du bicarbonate de soude (**Voir SECTION SUR L'INCOMPATIBILITÉ**).

On ne doit pas ajouter la Pipéracilline et le Tazobactam injectable aux produits sanguins ou aux hydrolysats d'albumine.

Obstétrique et tératologie

Des études sur la reproduction ont été menées chez les rats et n'ont révélé aucun indice de trouble de fertilité causé par l'administration du mélange pipéracilline/tazobactam, selon un dosage maximal quotidien, recommandé pour l'être humain et en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Des études de tératologie menées chez les souris et les rats n'ont révélé aucun effet nocif sur le fœtus résultant de la pipéracilline/tazobactam administré à des dosages 2 à 3 fois ceux recommandés pour la posologie humaine, applicable à la pipéracilline et tazobactam, respectivement, et basée sur la surface corporelle (mg/m²).

Pipéracilline: des études sur la reproduction et la tératologie ont été menées sur les souris et les rats et n'ont révélé aucune preuve de trouble de fertilité ou d'effet nocif sur le fœtus suite à l'administration de la pipéracilline allant jusqu'à une dose, soit la moitié (souris) ou semblablement (rats) à la dose humaine, basée sur la surface corporelle (mg/m²).

Tazobactam: des études sur la reproduction ont été menées chez les rats et ne révèlent aucune évidence de trouble de fertilité causé par l'administration du tazobactam et ce, jusqu'à trois fois la dose humaine, basée sur la surface corporelle (mg/m²). Les études sur la tératologie menées sur des souris et des rats n'ont révélé aucun effet nocif sur le fœtus suite à l'administration du tazobactam allant jusqu'à une dose, soit 6 fois (souris) et 14 fois (rats) la dose humaine, basée sur la surface corporelle (mg/m²). Chez les rats, le tazobactam traverse le placenta. Le taux de concentration dans le fœtus est moindre ou égal à 10% de celui relevé dans le plasma maternel.

Populations particulières

Femmes enceintes:

Il n'existe pas d'études appropriées ou adéquatement contrôlées de la combinaison pipéracilline/tazobactam, ou de la pipéracilline ou du tazobactam en traitement isolé, chez les femmes enceintes. La pipéracilline et le tazobactam passent au travers le placenta. Étant donné que les études menées sur la reproduction des animaux ne correspondent par toujours à l'expérience humaine, la femme enceinte ne devrait pas recevoir le traitement Pipéracilline et Tazobactam injectable, à moins que les bénéfices espérés surpassent les risques encourus pour elle et le fœtus.

Femmes qui allaitent:

Des précautions s'imposent lorsqu'on administre la Pipéracilline / Tazobactam pour injection aux mères qui allaitent. Une basse concentration de la Pipéracilline passe dans le lait maternel; la concentration de Tazobactam dans le lait n'a pas été établie. On ne doit traiter les femmes qui allaitent que si les bénéfices espérés surpassent les risques encourus pour elle et le bébé.

Enfants:

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées:

Les patients âgés de plus de 65 ans ne risquent pas plus de développer des réactions indésirables en raison de leur âge. Il faut toutefois ajuster la posologie en présence d'une insuffisance rénale. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques s'effectuent dans des conditions très spécifiques, le taux des effets indésirables que l'on relève ne doit pas servir de comparaison au taux affiché dans les résultats des essais cliniques pour un autre médicament. Les renseignements qui ressortent des essais cliniques sur les effets indésirables servent à identifier des réactions associées au médicament et à obtenir une certaine moyenne.

Au cours des études cliniques, 2621 patients de partout au monde ont reçu le traitement combiné de pipéracilline stérile sodique-tazobactam sodique dans la phase 3 des essais. Dans les essais principaux en clinique, menés en Amérique du Nord, (n=830 patients), on a relevé 90% des réactions indésirables de niveau banal à modéré et de nature passagère. Cependant, dans 3,2% des patients traités partout dans le monde, on a cessé le traitement utilisant la combinaison pipéracilline stérile sodium/tazobactam sodique, en raison des réactions manifestées surtout au niveau de la peau (1,3%), soit des rougeurs et du prurit; au niveau du système gastro-intestinal (0,9%), incluant la diarrhée, la nausée, les vomissements et des réactions allergiques (0,5%).

Parmi les effets indésirables localisés, sans rapport nécessaire avec le traitement à la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection, on relève la phlébite (1,3%), les réactions sur le site d'injection (0,5%), de la douleur (0,2%), de l'inflammation (0,2%), la thrombophlébite (0,2%) et de l'œdème (0,1%).

À la suite des essais sur des patients en Amérique du Nord (n=1063), on relève parmi les effets secondaires les plus communs chez les patients, sans qu'il y ait rapport nécessaire avec le traitement à la pipéracilline stérile sodium et le tazobactam sodique, la diarrhée (11,3%); les céphalées (7,7%); la constipation (7,7%); les nausées (6,9%); l'insomnie (6,6%); les rougeurs (4,2%), y compris l'éruption maculopapulaire, l'éruption bulbeuse, l'urticaire, et l'eczématoïde; les vomissements (3,3%); la dyspepsie (3,3%); le prurit (3,1%); le changement dans les selles (2,4%); la fièvre (2,4); de l'agitation (2,1%); la douleur (1,7%); la moniliase (1,6%); l'hypertension (1,6%); les étourdissements (1,4%); la douleur abdominale (1,3%); la douleur à la poitrine (1,3%); l'œdème (1,2%); l'anxiété (1,2%); la rhinite (1,2%); et la dyspnée (1,1%).

Réactions indésirables au médicament de moindre fréquence durant les essais cliniques ($\leq 1\%$)
Voici d'autres réactions systémiques, constatées en clinique dans 1 % ou moins des patients, groupées au niveau de chaque système:

Système nerveux autonome: hypotension, iléus, syncope

Organisme entier: frissons, douleur au dos, malaise, superinfection candidose

Cardio-vasculaire: tachycardie, y compris supraventriculaire et ventriculaire; bradycardie; arythmie, y compris la fibrillation artérielle, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance circulatoire, infarctus du myocarde.

Système nerveux central: tremblements, convulsions, vertige

Gastro-intestinal: méléna, flatulence, hémorragie, gastrite, hoquet, stomatite ulcéreuse, jaunisse

La colite pseudo-membraneuse a été relevée chez un patient au cours des essais cliniques. Le déclenchement des symptômes de la colite pseudo-membraneuse peut avoir lieu durant le traitement antibactérien ou après. (**Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Organe de l'ouïe: tinnite

Hypersensibilité: anaphylaxie (y compris le choc). Des cas d'éruptions cutanées et de fièvre sont plus élevés chez les patients souffrant de fibrose kystique.

Métabolisme et nutrition: hypoglycémie symptomatique, soif

Musculo-squelettique: myalgie, arthralgie

Plaquettes, saignements, coagulation: embolisme mésentérique, purpurisme, épistaxis, embolisme pulmonaire (**Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**)

Niveau psychiatrique: confusion, hallucinations, dépression

Système reproducteur des femmes: leucorrhée, vaginite

Système respiratoire: pharyngite, œdème pulmonaire, bronchospasme, toux

Peau et annexes: prurit génital, diaphorèse, nécrose épidermique toxique

Organes des sens: altération du goût

Appareil urinaire: rétention, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence

Vision: photophobie

Système vasculaire (extracardiaque): bouffées de chaleur

Essais sur la pneumonie nosocomiale: Dans une étude complétée sur la pneumonie nosocomiale, 222 patients furent traités avec le mélange stérile de pipéracilline/tazobactam sodique, en utilisant une posologie de 4,5 g toutes les 6 heures, en combinaison avec un aminoglycoside, et 215 patients furent traités avec un médicament comparatif en combinaison avec un aminoglycoside. À l'issue de cet essai, on a relevé des effets indésirables résultant du traitement chez 402 patients, dont 204 (91,9%) dans le groupe pipéracilline/tazobactam et 198 (92,1%) dans le groupe comparatif. Vingt-cinq patients (25, 11 %) du groupe pipéracilline/tazobactam et quatorze patients (6,5%) du groupe comparatif ($p > 0,05$) ont cessé le traitement en raison des réactions.

Dans cette étude de la pipéracilline stérile sodique et du tazobactam sodique, en combinaison avec un aminoglycoside, les réactions indésirables relevées chez plus de 1% des patients et que les cliniciens considèrent comme étant reliées au médicament sont les suivantes : la diarrhée (17,6%), la fièvre (2,7%), les vomissements (2,7%), l'infection du appareil urinaire (2,7%), les

rougeurs cutanées (2,3%), la douleur abdominale (1,8%), l'œdème généralisé (1,8%), la moniliase (1,8%), la nausée (1,8%), le muguet buccal (1,8%), azotémie élevée (BUN) (1,8%), l'augmentation de créatinine (1,8%), l'œdème périphérique (1,8%), l'enfllement abdominal (1,4%), les céphalées (1,4%), la constipation (1,4%), épreuves anormales de la fonction du foie (1,4%), la thrombocythémie (1,4%), les excoriations¹ (1,4%) et la sudation (1,4%).

Les réactions indésirables qui ont été constatées chez 1% ou moins des patients dans cette étude sur la pneumonie nosocomiale, associée à la pipéracilline stérile sodium et tazobactam sodique, combiné à un aminoglycoside sont les suivantes: acidose, insuffisance rénale aiguë, agitation, augmentation de la phosphatase alcaline, anémie, asthénie, fibrillation auriculaire, douleurs à la poitrine, dépression du SNC, colite, confusion, convulsions, toux accentuée, thrombocytopénie, déshydratation, dépression, diplopie, diminution de la concentration du médicament, bouche sèche, dyspepsie, dysphagie, dyspnée, dysurie, éosinophilie, dermatite fongique, gastrite, glossite, crise « grand mal », hématurie, hyperglycémie, hypernatrémie, hypertension, hypertonie, hyperventilation, anémie hypochromique, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoxie, iléus, œdème au site de l'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, fonction rénale anormale, leucocytose, leucopénie, réaction locale à l'injection, méléna, douleur, diminution de la prothrombine, prurit, trouble respiratoire, augmentation de l'AST (SGOT), augmentation de l'ALT (SGPT), bradycardie du sinus, somnolence, stomatite, stupeur et tremblements, tachycardie, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire.

Effets signalés après la commercialisation du produit

On a noté d'autres effets indésirables, signalés après la commercialisation mondiale de la pipéracilline stérile sodique et du tazobactam sodique, mais les circonstances ne permettent pas de faire un lien certain avec le médicament:

Gastro-intestinal: hépatite, jaunisse cholestatique

Hématologie: anémie hémolytique, anémie, thrombocytose, agranulocytose, pancytopénie

Système immunitaire: réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris le choc)

Infections: superinfection candidase

Appareil urinaire: néphrite interstitiale, insuffisance rénale

¹ Ce sont les codes donnés dans *COSTART* pour décrire la nécrose cutanée CSR-44881, Table de référence 10-3.

Peau et annexes cutanées: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique

Réactions indésirables constatées en laboratoire

On a constaté des modifications des paramètres en laboratoire, qui n'étaient pas liées au médicament, dans toutes les études y compris celle qui portait sur la pneumonie nosocomiale; on

avait utilisé une dose plus élevée de pipéracilline stérile sodique et de tazobactam sodique en combinaison avec un aminoglycoside. Les paramètres de laboratoire qui ont changé incluent :

Hématologie: Agranulocytose, pancytopenie, ennemie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopénie, augmentation des plaquettes, éosinophilie, leucopénie, neutropénie. L'état de leucopénie/neutropénie associé avec l'administration de la pipéracilline stérile sodique et le tazobactam sodique semble être réversible; c'est ce que l'on associe souvent et fréquemment aux traitements prolongés, soit ≥ 21 jours de traitement. À l'arrêt du traitement chez ces patients; certains souffraient des symptômes systémiques (par ex., fièvre, rigidité, frissons).

Coagulation: test de Coombs direct positif, prolongation de la prothrombine, prolongation de la thromboplastine partielle, prolongation du temps de saignement.

Système hépatique: augmentation transitoire de l'AST (SGOT), l'ALT (SGPT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, hausse des gamma-glutamyltransferase

Appareil urinaire: augmentations sériques de la créatinine, azotémie, insuffisance rénale.

Analyse d'urine: Protéinurie, hématurie, pyurie

D'autres expériences en laboratoire incluent les anomalies liées aux électrolytes (par ex., l'augmentation et la diminution du sodium, potassium et calcium), hyperglycémie, diminution des protéines totales ou albumine. Chez les personnes atteintes de trouble rénal ou recevant un traitement cytotoxique ou des diurétiques, on note rarement une diminution du niveau sérique de potassium avec un grand dosage de pipéracilline.

Les réactions indésirables suivantes ont également été notées pour PIPRACIL[®] (pipéracilline stérile sodique):

Peau et annexes cutanées: Érythème multiforme et syndrome Stevens-Johnson, rarement noté

Gastro-intestinal: hépatite cholestatique

Appareil urinaire: néphrite interstitielle, rarement

Musculo-squelettique: relaxation prolongée du muscle (**Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aminoglycosides

La combinaison de la Pipéracilline - Tazobactam pour injection avec un aminoglycoside *in vitro* peut mener à une inactivation importante des aminoglycosides. Il faut donc administrer la combinaison Pipéracilline/Tazobactam injectable séparément des aminoglycosides, lorsqu'un traitement concomitant avec des aminoglycosides est recommandé. (Voir DOSAGE ET ADMINISTRATION, Recommandations de dosage).

Probénécide

L'administration concomitante de la préparation stérile pipéracilline sodique-tazobactam sodique et du probénécide prolonge la demi-vie de la pipéracilline (21%) et du tazobactam (71%) et produit une clairance rénale plus basse, associée à la pipéracilline-tazobactam; cependant, la concentration plasmatique maximale de ces médicaments n'est pas altérée.

Vancomycine

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre la pipéracilline stérile sodium/tazobactam sodique et la vancomycine.

Héparine

Il faut tester les paramètres de coagulation plus souvent et les contrôler plus régulièrement lorsqu'on administre simultanément un dosage élevé d'héparine, d'anticoagulants par voie orale, ou d'autres médicaments qui pourraient toucher le système de coagulation sanguine ou la fonction thrombocytaire.

Vécuronium

On a constaté que l'usage de la Pipéracilline associé au vécuronium contribue au bloc neuromusculaire prolongé contre le vécuronium. L'administration de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, en conjonction au vécuronium peuvent mener au même résultat. En raison de leur mode d'action semblable, on s'attend à ce que l'effet du bloc neuromusculaire prolongé, produit par tout relaxant musculaire non dépolarisant, se manifeste en présence de la pipéracilline. (**Voir l'encart sur le bromure vécuronium**).

Méthotrexate

La Pipéracilline peut réduire l'élimination du méthotrexate; il faut donc surveiller le niveau sérique de méthotrexate chez les patients afin d'éviter la toxicité médicamenteuse.

Lorsqu'on administre Pipéracilline-Tazobactam pour injection, conjointement avec un autre antibiotique, il ne faut pas les mélanger dans la même solution mais s'assurer de les administrer séparément.

La solution de Ringer-Lactate n'est pas compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution**).

Interactions du médicament et épreuves de laboratoire

Tout comme avec d'autres pénicillines, l'administration de Pipéracilline et Tazobactam injectable peut mener à un résultat faussement positif, lié à la glycosurie lorsqu'on se sert de la méthode par réduction du cuivre (CLINITEST®*). On recommande donc un test glycosurique enzymatique avec la glucose-oxydase comme réactif (comme DIAXTIX®* ou TEST-TAPE®**).

On a noté des résultats positifs des tests Platelia Aspergillus EIA, des *Bio-Rad Laboratories* chez les patients recevant un traitement à la pipéracilline et tazobactam sodiques et qui n'ont présenté par la suite aucune infection du type Aspergillus. On a constaté des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non liées à l'infection dans le test Platelia Aspergillus EIA de *Bio-Rad Laboratories*. Par conséquent, il faut interpréter avec circonspection les résultats des tests positifs chez les patients recevant la pipéracilline/tazobactam, et les confirmer au moyen d'autres méthodes diagnostiques.

*CLINITEST® et DIASTIX® sont des marques déposées de *Ames Division, Miles Laboratories, Inc.*

**TES-TAPE® est une marque déposée de *Eli Lilly and Company*.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Dosage

La dose quotidienne habituelle de Pipéracilline /Tazobactam pour injection (pipéracilline stérile sodique/tazobactam sodique) pour adultes est de 12 g/1,5 g, administrée en doses de 3 g /0,375 g à toutes les six heures.

Les données provenant des essais cliniques sur les infection intra-abdominales viennent corroborer l'efficacité de la dose de 4 g/0,5 g, administrée toutes les huit heures.

Le premier traitement de présomption chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale doit commencer avec un dosage de 4,5 g de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, toutes les six heures en association avec un aminoglycoside, pour une dose totale de 18 g (16 g de pipéracilline sodique et 2 g tazobactam sodique). Lorsque le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, il faut continuer le traitement du patient avec l'aminoglycoside. Si le bacille *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas isolé, le médecin traitant peut décider de cesser le traitement avec l'aminoglycoside, s'il le juge approprié.

Étant donné que les aminoglycosides causent l'inactivation *in vitro* des antibiotiques bêta-lactamases, la reconstitution et la dilution de la Pipéracilline et Tazobactam pour injection et de l'aminoglycoside doivent s'effectuer séparément dans les cas de thérapie concomitante (Voir Interactions médicamenteuses).

Lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoglycoside s'impose, on doit administrer la Pipéracilline et Tazobactam pour injection séparément de l'aminoglycoside.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, il faut ajuster la dose intraveineuse selon le degré du trouble de fonction rénale. Chez les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale et qui reçoivent un traitement concomitant incluant l'aminoglycoside, il faut donc ajuster le dosage de ce dernier conformément aux recommandations pour son usage. Voici les doses quotidiennes de Pipéracilline-Tazobactam injectable, à administrer aux patients atteints de l'insuffisance rénale:

Posologie recommandée de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez les patients ayant une fonction rénale normale ou atteints d'une insuffisance rénale (indiqué en total de grammes de pipéracilline/tazobactam)

Fonction rénale (clairance de la créatinine, ml/min)	Toutes les indications (sauf la pneumonie nosocomiale)	Pneumonie nosocomiale
>40 ml/min	3,375 toutes les 6 h	4,5 toutes les 6 h
20-40 ml/min *	2,25 toutes les 6 h	3,375 toutes les 6 h
<20 ml/min *	2,25 toutes les 8 h	2,25 toutes les 6 h
Hémodialyse **	2,25 toutes les 12 h	2,25 toutes les 8 h
DPAC	2,25 toutes les 12 h	2,25 toutes les 8 h

* Clairance de la créatinine pour les patients ne recevant pas l'hémodialyse

** 0,75 g est la dose à administrer après chaque séance de dialyse, le jour même de l'hémodialyse

Chez les patients sous hémodialyse, la dose maximale de pipéracilline/tazobactam est de 2,25 g, à administrer toutes les douze heures, applicable à toutes les indications sauf la pneumonie nosocomiale, et de 2,25 g toutes les huit heures pour les cas de pneumonie nosocomiale. De plus, étant donné que l'hémodialyse élimine 30% à 40% de la dose Pipéracilline /Tazobactam pour injection dose, dans les quatre heures, il faut administrer une dose additionnelle de 0,75 g après chaque séance de dialyse. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la mesure du taux sérique de la Pipéracilline-Tazobactam pour injection servira à adapter le bon dosage.

L'adaptation de la posologie dépend des données pharmacocinétiques. Les études cliniques sur la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection n'ont pas été menées sur des personnes atteintes d'une insuffisance rénale.

Durée du traitement

La durée normale du traitement à la Pipéracilline-Tazobactam pour injection va de sept à dix jours. Toutefois, on recommande que ce traitement pour la pneumonie nosocomiale dure de 7 à

14 jours. Dans tous les cas, le temps de traitement doit être dicté par la sévérité de l'infection et par l'évolution clinique et bactériologique chez le patient.

Voie d'administration

L'administration de la Pipéracilline-Tazobactam pour injection s'effectue par voie intraveineuse sur une durée d'au moins 30 minutes. (**Voir PHARMACOLOGIE**).

Reconstitutions de la solution

Reconstituer la Pipéracilline et le Tazobactam injectable dans au moins 5 ml d'un diluant approprié par gramme de pipéracilline, à partir de la liste de diluants ci-dessous. Bien agiter le contenant jusqu'à dissolution. Il faut ensuite diluer davantage à l'aide d'un diluant recommandé afin d'obtenir le volume final désiré.

Reconstitution

Grosueur de fiole (pipéracilline/tazobactam)	Quantité de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par ml
2,25 g (2 g/0,25 g)	10 ml	11,60 ml	0,194 g/ml (0,172 g/ml/0,022 g/ ml)
3,375 g (3 g/0,375 g)	15 ml	17,36 ml	0,194 g/ml (0,172 g/ml/0,22 g/ ml)
4,50 g (4 g/0,50 g)	20 ml	23,15 ml	0,194 g/ml (0,72 g/ml/0,22 g/ ml)

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour chaque gramme de pipéracilline avec 5 ml d'un diluant de reconstitution compatible (nommé ci-dessous)	Diluer à nouveau la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam avec 50 ml à 150 ml d'une solution compatible de diluant pour administration intraveineuse (nommés ci-dessous)
Chlorure de sodium à 0,9% pour injection Eau stérile pour injection Dextrose à 5% pour injection	0,9% chlorure de sodium pour injection Eau stérile pour injection* Dextrose à 5% pour injection *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 ml par dose,
Solution saline bactériostatique (avec parabens) Solution saline bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique pour injection (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique pour injection (avec parabens)	Chlorure de sodium à 0,9% pour injection

La solution de Ringer-Lactate n'est pas compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection.

Infusion par voie intraveineuse intermittente – Reconstituer selon la méthode prescrite à l'aide de 5 ml d'un diluant compatible par gramme de pipéracilline et diluer davantage la solution afin d'obtenir le volume désiré (au moins 50 ml). Cette solution ainsi diluée doit servir immédiatement. Administrer pour perfusion pour une durée d'au moins 30 minutes. Pendant cette perfusion, il est recommandé de se débarrasser de la première solution.

Dans le cas d'un traitement concomitant à l'aide des aminoglycosides, il faut reconstituer et administrer la Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoglycoside séparément, en raison de l'inactivation *in vitro* de l'aminoglycoside (**Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Stabilité de la Pipéracilline et du Tazobactam pour injection après la reconstitution

Pipéracilline-Tazobactam pour injection demeure stable dans les contenants en verre et en plastique (seringues en plastique, poches intraveineuse, tubes) lorsque la reconstitution a été effectuée avec un diluant approprié.

Des études sur la stabilité montrent que cette solution [puissance, pH de la solution reconstituée et limpidité] en fioles en verre conservait sa stabilité chimique jusqu'à 12 h à la température ambiante et jusqu'à 48 h au réfrigérateur. Jeter toute portion non utilisée si la solution a été laissée pendant 12 h à la température ambiante ou 48 h au réfrigérateur.

Comme pour tout produit à usage parentéral, on doit passer un examen visuel de la solution pour intraveineuse et vérifier sa limpidité, son absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, préalablement à son administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Si la solution devient trouble ou si elle présente des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite, il faut alors s'en débarrasser. Jeter toute portion inutilisée.

Incompatibilités

Il ne faut pas l'ajouter aux produits sanguins ou aux hydrolisats d'albumine.

En raison de son instabilité chimique, la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection ne doit pas servir à la perfusion si la solution ne contient que du bicarbonate de soude. On peut l'utiliser avec des mélanges pour usage intraveineux, contenant d'autres éléments que le bicarbonate de soude, jusqu'à 24 h après avoir été laissé à la température ambiante et 48 h sous réfrigérateur.

Les solutions contenant la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection et des hydrolysats de protéines ou des acides amines doivent être utilisées en moins de 12 h si elles sont conservées à la température ambiante ou 24 h si elles sont réfrigérées.

La Pipéracilline et le Tazobactam pour injection ne doivent pas être mélangés à d'autres médicaments dans une seringue ou un flacon pour usage intraveineux lorsque la compatibilité n'a pas été établie.

SURDOSAGE

Des cas de dosage excessif ont été signalés après la mise en marché de la combinaison Pipéracilline/Tazobactam sodique. La majorité des réactions notées, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée ont également été signalées avec la posologie recommandée. Les patients peuvent éprouver une excitabilité neuromusculaire ou des crises de convulsions lorsqu'une dose supérieure à celle recommandée a été administrée par voie intraveineuse (surtout en présence d'une insuffisance rénale).

Le traitement doit viser à maintenir les fonctions vitales et supprimer les symptômes, selon les signes cliniques que présente le patient.

Il est possible de diminuer la concentration sérique excessive de la pipéracilline ou du tazobactam par une hémodialyse, même s'il n'existe pas d'antidote connu. Tout comme avec d'autres pénicillines, une excitabilité neuromusculaire ou une crise de convulsions ont été signalées suite à une large dose intraveineuse, particulièrement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Dans les cas d'excitabilité motrice ou de convulsions, on peut envisager un traitement d'appoint ou bien l'administration d'agents anti-convulsifs (par ex., diazépam ou barbituriques).

Pour connaître le traitement approprié dans un cas de surdosage, contactez votre Centre de contrôle des poisons.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La préparation Pipéracilline-Tazobactam pour injection (pipéracilline stérile sodique-tazobactam sodique) est un traitement antibactérien composé d'un antibiotique semi-synthétique, la pipéracilline sodique, et de l'inhibiteur de β -lactamases, le tazobactam sodique pour administration par voie intraveineuse.

La Pipéracilline sodique exerce son activité antibactérienne en inhibant la formation de septum et la synthèse de la paroi cellulaire. La pipéracilline est active *in vitro* contre une variété de bactéries aérobies et anaérobies à Gram-positif et Gram-négatif. Le tazobactam sodique est un inhibiteur de β -lactamases. Le tazobactam, associé à la pipéracilline élargit le spectre antibiotique de celle-ci pour y inclure des bactéries productrices de β -lactamases normalement résistantes à la pipéracilline.

La pipéracilline est transformée en un métabolite déséthylyé n'ayant qu'une faible activité antimicrobienne. Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite dépourvu d'activité pharmacologique ou antibactérienne. Le tazobactam et la pipéracilline sont éliminés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le tazobactam et son métabolite sont éliminés essentiellement par voie rénale, 80 % de la dose administrée sous forme inchangée et le reste sous forme métabolisée. La pipéracilline est rapidement éliminée sous forme inchangée dans l'urine (68 % de la dose administrée).

La pipéracilline, le tazobactam et la pipéracilline déséthylyée sont aussi éliminés dans la bile.

Le tazobactam et la pipéracilline sont largement distribués dans les tissus et les liquides organiques y compris, entre autres, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire, les poumons, les tissus des organes génitaux de la femme (utérus, ovaires et trompes de Fallope), le liquide interstitiel et la bile. En général, les concentrations moyennes retrouvées dans les tissus atteignent 50 à 100 % des concentrations plasmatiques. Comme on l'observe avec les autres pénicillines, la distribution du tazobactam et de la pipéracilline dans le liquide céphalorachidien des sujets présentant des méninges non enflammées est peu élevée.

En présence d'insuffisance rénale, après une dose unique, plus la clairance de la créatinine diminue, plus les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline s'allongent. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, la demi-vie du tazobactam est quatre fois plus élevée, et celle de la pipéracilline, deux fois plus élevée, comparativement à un sujet ayant une fonction rénale normale. On recommande d'adapter la posologie de Pipéracilline-Tazobactam pour injection lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min chez un patient recevant la dose quotidienne recommandée de Pipéracilline-Tazobactam pour injection (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de Pipéracilline-Tazobactam pour injection et, en plus, 5 % de la dose de tazobactam sous forme de son métabolite. La dialyse péritonéale élimine environ 6 % de la dose de pipéracilline et 21 % de celle de tazobactam, dont jusqu'à 16 % de cette dernière sous forme de son métabolite. Consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.

Les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline augmentent respectivement d'environ 18 % et 25 % chez le patient atteint de cirrhose hépatique comparativement au sujet sain. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de pipéracilline et de tazobactam en cas de cirrhose hépatique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Il faut conserver les fioles de Pipéracilline et Tazobactam pour injection à la température ambiante entre 15-30°C (59-86°F). Tenir à l'abri de la lumière directe.

INSTRUCTIONS POUR MANIPULATION PARTICULIÈRE

Non applicable

FORMULES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

La combinaison Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation stérile de pipéracilline sodique/tazobactam sodique) se présente sous les formes posologiques suivantes :

Pipéracilline et Tazobactam pour injection fiole de 2,25 g: contient de la pipéracilline sodique équivalent à 2 grammes de pipéracilline et de tazobactam sodique équivalent à 0,25 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 4,72 mEq (109 mg) de sodium. Fiole de 2,25 g – 10 par boîte.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection fiole de 3,75 g: contient de la pipéracilline sodique équivalent à 3 grammes de pipéracilline et de tazobactam sodique équivalent à 0,375 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 7,08 mEq (163 mg) de sodium. Fiole de 3,375 g – 10 par boîte.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection fiole de 4,5 g: contient de la pipéracilline sodique équivalent à 4 grammes de pipéracilline et de tazobactam sodique équivalent à 0,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 9,44 mEq (217 mg) de sodium. Fiole de 4,5 g – 10 par boîte.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

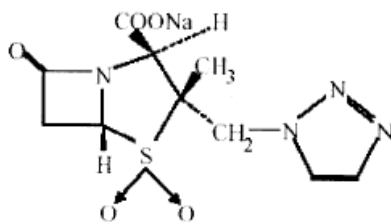
Substance médicamenteuse

Nom de commerce: Pipéracilline et Tazobactam pour injection

Nom commun: Tazobactam sodique.

Nom chimique: [(2S, 3S, 5R)-3-méthyle-7-oxo-3- (1H-1, 2, 3-triazol-1-ylméthyle)-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate 4,4-dioxyde] sodique

Formule développée: tazobactam sodique



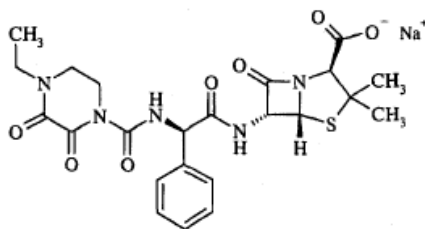
Formule empirique: C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

Masse moléculaire: 322,29

Nom commun: Pipéracilline sodique

Nom chimique: (2S, 5R, 6R)-6-[(R)- 2-(4-éthyle-2,3-dioxo-1-pipérazine-carboxyamido)-2-phénylacétamido]-3,3-diméthyle-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]-heptane-2-carboxylate sodique

Formule développée: pipéracilline sodique



Formule empirique: C₂₃H₂₆N₅NaO₇S

Masse moléculaire: 539,5

Propriétés: Préparation stérile de pipéracilline sodique/tazobactam sodique pour usage parentéral, présentée sous forme de poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc crème ou de mélange solide dans une fiole en verre, renfermant du tazobactam et de la pipéracilline sous leur forme sodique. La préparation est soluble à l'eau. Le pH de la solution aqueuse (reconstituée à 1 g de pipéracilline par 5 ml à 25°C) est de 4,5 à 7.

Composition

Chaque fiole de Pipéracilline-Tazobactam pour injection de 2,25 grammes contient du tazobactam sodique équivalent à 0,25 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalent à 2 grammes de pipéracilline.

Chaque fiole de Pipéracilline /Tazobactam pour injection de 3,375 grammes contient du tazobactam sodique équivalent à 0,375 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalent à 3 grammes de pipéracilline.

Chaque fiole de Pipéracilline /Tazobactam pour injection de 4,5 grammes contient du tazobactam sodique équivalent à 0,5 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalent à 4 grammes de pipéracilline.

MICROBIOLOGIE

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation des septa et la synthèse de la paroi cellulaire. La pipéracilline est active *in vitro* contre une variété de bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et Gram négatif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité antimicrobienne intrinsèque peu importante due à son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, soit les pénicillinases et les

céphalosporinases de type III de la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' de la classification Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de type II et IV (2a et 4) varie.

À la posologie recommandée, les concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Des variables importantes influent sur l'efficacité thérapeutique ou les résultats d'une épreuve de sensibilité d'un antibiotique, en particulier la concentration de l'inoculum bactérien, le pH du milieu ou de la région atteinte de l'organisme, la fixation du médicament au sérum ou l'apport de sérum aux milieux ainsi que la méthodologie de l'épreuve.

Effets de la taille de l'inoculum

La présence du tazobactam réduit l'effet marqué de l'inoculum observé avec la pipéracilline contre *Enterobacteriaceae* et *Haemophilus influenzae*. Contre les souches du groupe *Bacteroides fragilis*, la préparation pipéracilline-tazobactam a montré un effet intermédiaire de l'inoculum. L'effet a été observé à une concentration d'inoculum de 10^8 ufc/ml et a modifié principalement l'action bactéricide de l'association β -lactamine/inhibiteur.

Effet du pH

L'action de l'association pipéracilline-tazobactam contre la plupart des microorganismes n'est pas modifiée de manière défavorable par un pH aussi faible que 5,5. Cependant, certaines souches seront moins sensibles à un pH de 5,5 (la concentration minimale inhibitrice est environ 4 fois supérieure).

Effet du sérum

La pipéracilline et le tazobactam se fixent tous deux aux protéines plasmatiques. Cette fixation n'a toutefois pas semblé modifier les résultats de l'épreuve de sensibilité (CMI) lorsque les milieux testés bénéficiaient d'un apport en sérum humain à 5 %.

Effet de la méthodologie de l'épreuve ou du milieu dans lequel elle est réalisée

Les diamètres des zones d'inhibition observés à la suite du test diagnostique de sensibilité et de l'épreuve Iso-Sensitest en gélose se sont révélés semblables dans 1 450 séries d'essais appariées (96,1 % des 1 450 souches ont montré des résultats semblables à 3 mm près).

Les résultats relatifs à la CMI de la préparation pipéracilline-tazobactam, testée à l'aide des méthodes de dilution en gélose et en bouillon du NCCLS, n'ont pas montré de différence marquée; les CMI de l'association pipéracilline-tazobactam ont été respectivement de 3,2 et de 3,3 μ g/ml en moyenne selon le test de microdilution en gélose et en bouillon.

Le tableau 1 présente un résumé des activités *in vitro* de la pipéracilline et de la préparation pipéracilline-tazobactam sur une variété d'isolats cliniques.

TABLEAU 1
LES ACTIVITÉS *IN VITRO* DE LA PIPÉRACILLINE ET DE LA PRÉPARATION PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM
SUR DES ISOLATS CLINIQUES ^(a) DE DIVERSES ESPÈCES AÉROBIES ET ANAÉROBIES À GRAM POSITIF ET À

Microorganisme	N ^{bre} de souches	Médi-cament	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Distribution des isolats aux concentrations indiquées (µg/ml)											
					≤ 0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256
<u>Gram négatif</u>																
<i>Acinetobacter</i> spp.	77	P	16	128			1		2	7	15	30	9	3	6	4
	77	PT4 ^(b)	4	32	12	4	2	3	8	12	15	13	1	2	4	1
<i>Branhamella catarrhalis</i>	25	P	0,25	1	12	3		9				1				
	25	PT4	≤0,125	≤0,125	23		1				1					
<i>Citrobacter diversus</i>	20	P	8	16		1				4	9	4	1			1
	20	PT4	2	4	1			3	8	6	1	1				
<i>Citrobacter freundii</i>	43	P	4	128				1	15	12	5	1	2		4	3
	43	PT4	2	32	1			7	19	11		1	1	2	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	P	4	64				2	15	17		2	2	3	3	
	44	PT4	4	32				3	14	16	1	3	6	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	140	P	2	>128			1	17	55	36	4	1	3	1	8	14
	140	PT4	2	128	1		4	23	61	24	2	3	7	1	10	4
<i>Enterobacter</i> spp.	14	P	2	16				3	5	2	2	1				1
	14	PT4	2	8			1	3	4	3	3					
<i>Escherichia coli</i>	797	P	2	>128	1	1	8	178	340	59	12	17	26	16	30	109
	797	PT4	2	4	14	9	56	314	311	49	18	11	5	3	2	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	139	P	≤0,125	16	90	2	4	22	4		3	1	1	1	1	10
	138	PT4	≤0,125	≤0,125	130	3	2		2	1						
<i>Haemophilus</i> spp.	39	P	≤0,125	2	20	3	3	9	1	2		1				
	39	PT4	≤0,125	0,5	28	6	2	2	1							
<i>Klebsiella</i> spp.	98	P	8	32				2	11	24	34	15	4	4	1	3
	98	PT4	2	4		4	2	22	51	12	5				1	1
(suite)																

GRAM NEGATIF

TABLE 1 (suite)

Microorganisme	N ^{bre} de souches	Médi-cament	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Distribution des isolats aux concentrations indiquées (µg/ml)											
					≤ 0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256
<u>Gram négatif</u>																
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	256	P	8	128				4	16	81	87	24	11	2	7	24
	256	PT4	2	8	3	2	5	27	97	86	11	12	5	2	1	5
<i>Proteus indole négatif</i>	156	P	1	4	5	37	27	65	4	3	6	2	2	1	1	3
	156	PT4	0,25	0,5	20	73	49	8	1	4		1				
<i>Proteus indole positif</i>	59	P	1	32	2	5	8	28	4	4	1		2	4		1
	59	PT4	0,25	0,5	17	25	12	3	2							
<i>Providencia spp.</i>	13	P	2	64		1	1	4	2	1			1	2		1
	13	PT4	1	8		2	3	2	3	1	1	1	1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	313	P	4	64		2	3	7	34	129	55	33	16	13	10	11
	312	PT4	4	32	2	5	6	3	46	143	50	24	14	5	5	9
<i>Pseudomonas spp.</i>	24	P	2	16			2	6	6	6	1	2	1			1
	25	PT4	2	16	8		1	3	2	7	1	2				4
<i>Serratia spp.</i>	53	P	2	64				10	18	11	5	2	1	1	1	
	53	PT4	2	8		2	6	10	19	10	3	2		1		
Autres bacilles à Gram négatif	31	P	1	2	9	3	3	12	1			3				
	31	PT4	0,25	1	15	4	6	3	1		1	1				
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	43	P	>128	>128					1			3	3	4	10	22
	43	PT4	64	>128				1		1	1	10	6	4	4	16
<u>Gram positif</u>																
<i>Corynebacterium spp.</i>	19	P	1	>128	3	1	1	6	1	1	3			1		2
	19	PT4	0,5	>128	7	2	3		1	2	1		1			2
<i>Enterococcus faecalis</i>	277	P	4	4	2	1	1	30	58	170	8	2	1	1	2	1
	258	PT4	4	4	3	4	3	37	78	119	8	2	1	1		2
<i>Enterococcus faecium</i>	31	P	8	>128	2	1		2	1	7	5	3	2	1	3	4
	28	PT4	8	>128	2	1		1	1	6	5	3	1	2	2	4
(suite)																

TABLE 1 (suite)

Microorganisme	N ^{bre} de souches	Médi-cament	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Distribution des isolats aux concentrations indiquées (µg/ml)											
					≤ 0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256
Gram positif																
<i>Enterococcus</i> spp.	65	P	4	32	1		1	7	17	26	3	1	4		1	4
	27	PT4	4	128	2			4	3	9	2	1	3		1	2
Autres bacilles à Gram positif	19	P	1	2	1	2	5	7	3				1			
	19	PT4	1	2	2	4	3	8	1				1			18
<i>Staphylococcus aureus</i>	487	P	4	64	2		11	90	54	113	65	61	33	21	19	
	475	PT4	1	2	7	13	62	229	135	25	3			1		
<i>Staphylococcus</i> à coag. négatif	203	P	1	8	4	22	24	69	37	25	12	7	2			1
	201	PT4	0,5	2	40	49	45	46	17	3	1					
<i>Streptococcus</i> du groupe A	50	P	0,25	1	22	4	1	23								
	50	PT4	≤0,125	≤0,125	48	1	1									
<i>Streptococcus</i> du groupe B	92	P	0,5	1	16	27	16	32	1							
	91	PT4	0,25	0,5	28	34	21	8								
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	149	P	≤0,125	1	109	6	2	30	1			1				
	149	PT4	≤0,125	≤0,125	135	5	5	2		2						
<i>Streptococcus</i> spp.	256	P	0,25	2	111	27	6	85	12	8	2	2			1	2
	256	PT4	≤0,125	1	175	35	15	10	9	3	4	1	1		1	2
Anaérobies																
Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i>	338	P	8	64			1	9	39	65	65	65	47	16	11	20
	339	PT4	1	8	70	37	32	37	42	52	52	11	5		1	
Groupe des <i>Bacteroides</i> chromogènes	36	P	1	16	6	3	2	8	2	5	4	4	2			
	36	PT4	≤0,125	2	28	1	1	2	4							
<i>Bacteroides</i> spp.	101	P	4	16	7	4	6	17	9	13	14	21	8	2		
	101	PT4	≤0,125	2	76	5	1	5	6	4	4					
<i>Clostridium perfringens</i>	36	P	≤0,125	1	20	4		12								
	36	PT4	≤0,125	≤0,125	33	2		1								
(suite)																

TABLE 1 (suite)

Microorganisme	N ^{bre} de souches	Médi-cament	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Distribution des isolats aux concentrations indiquées (µg/ml)											
					≤ 0,2	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 256
<u>Gram positif</u>																
<i>Clostridium</i> spp.	24	P	1	8	6	1	2	6	2	4	1	1		1		
	24	PT4	1	8	8	2	2	3	4	2	2	1				
<i>Fusobacterium</i> spp.	25	P	≤0,125	4	15	2	1	3		3			1			
	25	PT4	≤0,125	4	20	1		1		2		1				
Divers anaérobies	19	P	0,5	16	6	3	3	4			1	1			1	
	19	PT4	≤0,125	2	10	2	2	2	2			1				
Divers bacilles anaérobies à Gram positif	37	P	1	16	11	3	2	12	2			6	1			
	37	PT4	≤0,125	16	22	3	3	4			1	3	1			
<i>Peptostreptococcus</i>	166	P	≤0,125	1	97	8	4	45	1	2	7	2				
	166	PT4	≤0,125	0,5	138	10	4	4	1	2	6	1				

^(a) Isolats prélevés chez des patients recrutés dans le cadre des études cliniques sur l'évaluation de la préparation pipéracilline-tazobactam en Amérique du Nord et en Europe.

^(b) Les CMI représentent les concentrations de pipéracilline en présence 4 µg/ml de tazobactam.

Tests de sensibilité:

La détermination de la CMI ou de la CMB et les concentrations atteintes par l'antimicrobien peut guider le choix du traitement de certaines infections. (Voir la section **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour obtenir de plus amples informations sur les concentrations atteintes par l'antibiotique dans les foyers infectieux et d'autres propriétés pharmacocinétiques de cet antimicrobien.)

Techniques de diffusion:

Des méthodes quantitatives qui mesurent les diamètres des zones d'inhibition de croissance donnent des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Il est recommandé de suivre le procédé standardisé du NCCLS pour la méthode de diffusion par disques. Pour déterminer la sensibilité des microorganismes à la préparation pipéracilline-tazobactam, on se sert d'un disque imprégné de 100 µg/10 µg de pipéracilline-tazobactam. L'interprétation des résultats repose sur la comparaison entre le diamètre obtenu avec la méthode des disques et la CMI de la préparation pipéracilline-tazobactam.

Les résultats de laboratoire du test de sensibilité standard avec disque unique, imprégné dans le cas présent de 100 µg/ 10 µg de pipéracilline-tazobactam, doivent être interprétés selon les critères suivants:

Pour *Enterobacteriaceae*:

<u>Diamètre des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 21	Sensible (S)
18-20	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 17	Résistant (R)

Pour *Haemophilus* et espèces:

<u>Diamètre des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 27	Sensible (S)
≤ 26	Résistant (R)

Pour *Pseudomonas aeruginosa*:

<u>Diamètre des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 18	Sensible (S)
≤ 17	Résistant (R)

Pour *Staphylococcus* et espèces:

<u>Diamètre des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 20	Sensible (S)
≤ 19	Résistant (R)

Un résultat « sensible » indique que le pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sanguines de l'antimicrobien habituellement atteintes. Si l'on obtient une

« sensibilité intermédiaire », on doit considérer ce résultat comme incertain et refaire le test si le microorganisme résiste à d'autres agents appropriés du point de vue clinique. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de l'antibiotique est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d'entraîner des erreurs d'interprétation majeures. Un résultat « résistant » indique que les concentrations sanguines de l'antimicrobien habituellement atteintes ne seront probablement pas inhibitrices et qu'un autre traitement doit être entrepris.

Le procédé du test de sensibilité standardisé requiert l'emploi de microorganismes témoins. Ainsi, le disque de 100 µg-10 µg de pipéracilline-tazobactam devrait donner les diamètres de zones d'inhibition ci-dessous chez les souches témoins suivantes :

<u>Microorganisme</u>	<u>Diamètres des zones (mm)</u>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	24 – 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	25 – 31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	25 – 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	32 – 36

Techniques de dilution:

Les méthodes quantitatives utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices donnent des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Un de ces procédés standardisés (NCCLS, Méthode de dilution pour le test de sensibilité des bactéries anaérobies à un antimicrobien) utilise une méthode de dilution (bouillon de culture, gélose ou microdilution) ou une méthode équivalente avec la préparation pipéracilline-tazobactam en poudre lyophilisée. Les valeurs des CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères suivants :

Pour *Enterobacteriaceae*:

<u>Diamètres des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 16	Sensible (S)
32-64	Sensibilité intermédiaire (I)
≥ 128	Résistant (R)

Pour *Pseudomonas aeruginosa*:

<u>Diamètres des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 64	Sensible (S)
≥ 128	Résistant (R)

Pour *Haemophilus* et espèces:

<u>Diamètres des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 1	Sensible (S)
≥ 2	Résistant (R)

Pour *Staphylococcus* et espèces:

<u>Diamètres des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 8	Sensible (S)
≥ 16	Résistant (R)

L'interprétation des résultats est la même que celle exposée pour les techniques de diffusion mentionnées précédemment.

Comme dans le cas des techniques de diffusion standard, les méthodes de dilution requièrent l'emploi des microorganismes témoins. La poudre lyophilisée de pipéracilline-tazobactam (8:1) standard devrait donner les CMI suivants :

<u>Microorganisme</u>	<u>CMI (µg/ml)</u>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 – 4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	2 – 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 – 8
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1 – 4
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 – 0,25

Techniques pour les anaérobies:

Quant aux bactéries anaérobies, la sensibilité à la préparation pipéracilline-tazobactam peut être déterminée par la méthode de dilution en gélose de référence ou par d'autres méthodes standardisées.

Pour *Bacteroides* et espèces, les résultats de la méthode de dilution et les diamètres des zones doivent être interprétés selon les critères suivants:

<u>CMI (µg/ml)</u>	<u>Diamètres des zones (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 16	≥ 21	Sensible (S)
≥ 32	≤ 20	Résistant (R)

Comme les techniques de diffusion standard, les techniques de dilution requièrent l'emploi de microorganismes témoins. La poudre lyophilisée de pipéracilline-tazobactam standard devrait donner les CMI suivantes:

<u>Microorganisme</u>	<u>CMI (µg/ml)</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	1 – 4

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Induction enzymatique :

Les études sur le système enzymatique hépatique des oxydases à fonction mixte effectuées chez le rat et le chien ont indiqué que le tazobactam ne stimule pas l'activité des enzymes hépatiques catalysant le métabolisme du médicament chez ces espèces animales.

Toxicocinétique :

Aucune modification du comportement pharmacocinétique du tazobactam et de la pipéracilline n'a été démontrée lors de l'évaluation après administration d'une dose. Les concentrations plasmatiques de tazobactam après administration intrapéritonéale, voie d'administration utilisée dans les études de toxicité chez le rat, augmentaient proportionnellement à la dose dans l'éventail de 20 à 500 mg/kg. De façon similaire, les taux plasmatiques de pipéracilline augmentaient proportionnellement à la dose jusqu'à ce que celle-ci atteigne 1 000 mg/kg, puis augmentaient encore plus vite lorsque la dose dépassait cette quantité.

Dans les études pharmacocinétiques, de même que dans les études de toxicité aiguë et à long terme menées chez le rat et le chien, le degré d'exposition à la pipéracilline et au tazobactam chez ces espèces animales était beaucoup plus élevé que celui observé chez l'humain. En ce qui concerne le tazobactam, son comportement pharmacocinétique chez le rat différait considérablement de celui chez le chien et l'humain; son degré de distribution, sa demi-vie d'élimination et sa clairance systémique étaient similaires chez le chien et l'humain.

Chez les deux espèces animales utilisées pour les études d'évaluation de l'innocuité (rat et chien), on a constaté la formation d'un métabolite (M-1) du tazobactam. Les taux plasmatiques de M-1 après injection intraveineuse de doses uniques de 25, 150 et 400 mg/kg de M-1 étaient proportionnels à la dose.

Passage à travers la barrière placentaire :

La pénétration du tazobactam et de son métabolite à travers la barrière placentaire était modérée chez les rates en gestation. Les taux initiaux de tazobactam et de son métabolite dans l'utérus, le placenta, les ovaires et l'amnios représentaient entre 20 et 50 % des taux plasmatiques; quant aux taux chez le fœtus, ils atteignaient environ 3 % des taux plasmatiques.

Excrétion dans le lait maternel :

Bien que des concentrations de la radioactivité du médicament marqué aient été détectées dans le lait des rates qui allaitaient, les concentrations plasmatiques et tissulaires de tazobactam inchangé chez les petits étaient très faibles.

Les effets observés lors de ces études sur la préparation tazobactam-pipéracilline sont similaires à ceux constatés lors des essais sur d'autres β -lactamines associées à des inhibiteurs de β -lactamases. Les résultats des études précliniques appuient l'utilisation de la préparation tazobactam-pipéracilline chez les patients atteints d'une maladie infectieuse

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique:

Les pics plasmatiques de tazobactam-pipéracilline sont atteints dès la fin de la perfusion intraveineuse de la préparation stérile de pipéracilline-tazobactam sodique. Les taux plasmatiques de pipéracilline, après une perfusion de 30 minutes de pipéracilline sodique-tazobactam sodique, sont similaires à ceux obtenus après administration de doses uniques équivalentes de pipéracilline. Après des doses (pipéracilline-tazobactam) de 2 g-0,25 g, de 3 g-0,375 g et de 4 g-0,5 g, les pics plasmatiques moyens sont respectivement d'environ 134, 242 et 298 µg/ml. Les pics plasmatiques moyens correspondants de tazobactam sont de 15, 24 et 34 µg/ml.

Après des perfusions i.v. de 30 minutes de 3 g-0,375 g (pipéracilline-tazobactam) toutes les 6 heures, les taux plasmatiques à l'état stationnaire de pipéracilline et de tazobactam sont semblables à ceux obtenus après la première dose. C'est également ce qui se produit après des perfusions de 30 minutes de 4 g-0,5 g ou de 2 g-0,25 g de la préparation pipéracilline-tazobactam toutes les 6 heures. Les tableaux 2A et 2B indiquent respectivement les concentrations plasmatiques à l'état stationnaire après des perfusions de 30 minutes, administrées toutes les 6 heures.

TABLEAU 2(A, B)
CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES À L'ÉTAT STATIONNAIRE
CHEZ DES ADULTES APRÈS PERFUSION INTRAVEINEUSE DE 30 MINUTES DE
LA PRÉPARATION PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM TOUTES LES 6 HEURES

A) TAZOBACTAM

Dose *	CONCENTRATIONS PLASMATIQUES (µg/ml)						ASC (µg.h/ml)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	AUC ₀₋₆
2 g/0,25 g	1,48 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^b	<0,5	16,0 (21)
3 g/0,375 g	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16) ^a	<0,5	25,0 (8)
4 g/0,5 g	33,8 (15)	17,3 (16)	6,8 (24)	2,8 (25)	1,3 (30)	<0,5	39,8 (15)

* pipéracilline-tazobactam

a N=4

b N=3

B) PIPÉRACILLINE

Dose *	CONCENTRATIONS PLASMATIQUES (µg/ml)						ASC (µg.h/ml)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	AUC ₀₋₆
2 g/0,25 g	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) ^a	131 (14)
3 g/0,375 g	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)
4 g/0,5 g	298 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)	322 (16)

* pipéracilline-tazobactam

a N=4

46 sujets (dont 24 ont reçu 2,25 g et 4,5 g et 22 ont reçu 3,75 g) ont participé à l'étude et tous ont pu faire l'objet d'une analyse pharmacocinétique.

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses de la préparation stérile pipéracilline-tazobactam sodique à des sujets en bonne santé, les demi-vies plasmatiques du tazobactam et de la pipéracilline varient de 0,7 à 1,2 heure et sont indépendantes de la dose administrée et de la durée de la perfusion.

Biodisponibilité:

On a administré, à 12 volontaires sains de sexe masculin, une seule injection i.m. de 2 g de pipéracilline-0,25 g de tazobactam afin de déterminer la biodisponibilité absolue. En moins d'une heure, la pipéracilline et le tazobactam présentaient respectivement des pics plasmatiques de 125 µg/ml et de 15,6 µg/ml. La biodisponibilité absolue (F) était de 71% pour la pipéracilline et de 84% pour le tazobactam.

Distribution:

Le volume de distribution à l'état stationnaire (V_{es}) du tazobactam variait de 12,8 à 15,8 L, après une perfusion de 0,1 à 1,0 g pendant 30 minutes. L'administration concomitante de pipéracilline a provoqué une diminution significative du V_{es} du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le V_{es} de la pipéracilline (variant de 12 à 17 L) n'était pas modifié par le tazobactam. Dans les études utilisant le tazobactam radio-marqué, les rapports taux sanguins/taux plasmatiques de la radioactivité étaient d'environ 0,5/0,8 à chaque temps de prélèvement. Ces résultats laissent entendre que le tazobactam et son métabolite n'ont pas d'affinité particulière pour les composants cellulaires du sang.

Après une perfusion i.v. de 30 minutes de la préparation pipéracilline-tazobactam à des sujets subissant une chirurgie non urgente, les deux composés étaient bien distribués dans les tissus et présentaient des concentrations tissulaires moyennes atteignant en général entre 50 et 100 % des concentrations plasmatiques. Dans l'ensemble, les concentrations tissulaires de tazobactam et de pipéracilline étaient respectivement supérieures à 19 et à 6 µg/g dans les poumons, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire et l'appendice jusqu'à 2,5 heures après une dose de 0,5 g- 4 g ou de 0,5 g-2 g de l'association pipéracilline-tazobactam.

De façon similaire, les concentrations tissulaires de pipéracilline et de tazobactam étaient respectivement supérieures à 5,6 µg/g et à 3,7 µg/g dans l'intestin, la vésicule biliaire et la muqueuse gastrique, jusqu'à 3,5 heures après l'administration d'une dose de 2 g-0,5 g de la préparation pipéracilline-tazobactam

Après une dose de 4 g de pipéracilline-0,5 g de tazobactam, les concentrations maximales de pipéracilline et de tazobactam dans la peau s'élevaient respectivement à 94,2 µg/g et à 7,7 µg/g. Les concentrations de pipéracilline et de tazobactam dans la bile déterminées à partir d'échantillons prélevés par aspiration dans la vésicule biliaire variaient respectivement de 220 à 1 045 µg/ml et de 1,3 à 42,9 µg/ml après une perfusion de 3 g de pipéracilline-0,375 g de tazobactam. Après une perfusion de 4 g de pipéracilline-0,5 g de tazobactam durant 30 minutes, les pics de la pipéracilline et du tazobactam dans la bulle de succion étaient respectivement de 77,2 et de 11,3 µg/ml. L'ASC du liquide de bulle de succion représentait, en moyenne, environ 90 % de l'ASC des concentrations plasmatiques de chaque composé. Comme pour d'autres pénicillines, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont faibles. Elles atteignaient 2 à 3 % des valeurs plasmatiques, 2 heures après le début d'une perfusion de 5 g-0,625 g de la préparation pipéracilline-tazobactam durant 30 minutes.

Proportionnalité par rapport à la dose

Pour examiner la variation de la C_{max} avec l'augmentation de la dose, deux études ont été menées auprès de 32 volontaires en bonne santé en utilisant des doses uniques de 2 g-0,25 g, de 3 g-0,375 g et de 4 g-0,5 g de la préparation pipéracilline-tazobactam, administrées en perfusion de 5 ou de 30 minutes. La C_{max} de chaque composé a augmenté proportionnellement à la dose. L'ASC était proportionnelle à la dose quand celle-ci variait entre 3 g-0,375 g et 4 g-0,5 g. Cependant, l'augmentation de l'ASC était plus que proportionnelle (jusqu'à 30 %) à mesure que la dose de la préparation pipéracilline-tazobactam s'élevait de 2 g-0,25 g à 3 g-0,375 g ou de 4 g-0,5 g.

Métabolisme et élimination

La pipéracilline subit une biotransformation dans le tractus gastro-intestinal, où sont formés, par hydrolyse bactérienne, des métabolites mineurs (< 1 % de la dose totale) inactifs sur le plan bactériologique.

Le tazobactam est transformé en un seul métabolite (M-1) qui est dénué d'activité pharmacologique ou antibactérienne. Le M-1 présente des concentrations circulantes égales à environ 10 % des concentrations de la substance mère chez les sujets avec une fonction rénale normale. Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), environ 80 % du tazobactam était éliminé sous forme inchangée, le reste sous forme du métabolite M-1. Jusqu'à 4 heures après l'administration de la dose, les concentrations plasmatiques de radioactivité totale pouvaient être attribuables à la forme initiale du médicament et au M-1, alors qu'après 4 heures, elles étaient principalement attribuables au M-1.

La pipéracilline contenue dans Pipéracilline et Tazobactam pour injection est éliminée par voie rénale et sa concentration biliaire est inférieure à 1 % de la dose administrée (épreuve de chromatographie liquide à haute pression). Elle est éliminée sous forme inchangée par les reins

(environ 50 à 70 % de la dose administrée) et cette élimination n'est pas modifiée par l'administration concomitante de tazobactam. Les concentrations urinaires de la pipéracilline contenue dans Pipéracilline et Tazobactam pour injection étaient généralement supérieures à 1 500 µg/ml durant l'intervalle d'administration, après perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Le tazobactam et son métabolite M-1 sont essentiellement éliminés par excrétion rénale. L'importance de leur clairance rénale respective suggère que l'excrétion rénale met en oeuvre la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active nette. L'excrétion urinaire du tazobactam diminue en présence de pipéracilline, probablement parce que ces deux substances entrent en compétition vis-à-vis la sécrétion tubulaire. En général, les concentrations urinaires étaient supérieures à 200 µg/ml durant l'intervalle d'administration, après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et 0,375g de tazobactam pendant 30 minutes.

Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam (60 microcuries), la radioactivité totale récupérée dans les urines et les selles, pendant la période de prélèvement de 5 jours, était de 94 %. La radioactivité était essentiellement éliminée (84 %) dans les urines, moins de 6 heures après la perfusion. La radioactivité éliminée dans les selles était inférieure à 1 % de la dose.

Fixation aux protéines

Chez l'humain, la fixation de la pipéracilline aux protéines était inférieure à 20 %, et celle du tazobactam, inférieure à 5 %. Ces pourcentages sont demeurés généralement constants dans la marge thérapeutique. La fixation du tazobactam aux protéines n'était pas modifiée par la pipéracilline et vice versa. La fixation du M-1 aux protéines plasmatiques était négligeable (< 3 %) chez l'humain.

Demi-vie d'élimination

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses à des sujets en bonne santé, les demi-vies d'élimination plasmatique ($T_{1/2}$) du tazobactam et de la pipéracilline variaient de 0,7 à 1,2 heure et étaient indépendantes de la dose et de la durée de la perfusion. En administration concomitante, la $T_{1/2}$ de la pipéracilline n'a pas été modifiée, alors que celle du tazobactam a augmenté d'environ 18 %. Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), la $T_{1/2}$ de la radioactivité totale présente dans le plasma était de 3,2 heures et correspondait à l'élimination du M-1.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les tableaux 3A et 3B indiquent respectivement les taux plasmatiques moyens de tazobactam et de pipéracilline en présence d'insuffisance rénale. Quand les valeurs de la clairance de la créatinine (CL_{Cr}) décroissaient de > 90 à < 20 ml/min, les pics plasmatiques de la pipéracilline et du tazobactam augmentaient tous deux d'environ 30 %, et la C_{max} moyenne du métabolite M-1 était 4 fois plus élevée. La clairance plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam diminuait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2,7 et 4,4) et la $T_{1/2}$ augmentait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2 et 4) à mesure que la fonction rénale diminuait. On recommande d'adapter la posologie quand la CL_{Cr} est inférieure à 40 ml/min.

TABLEAU 3(A,B)
CONCENTRATION PLASMATIQUE MOYENNE CHEZ LES PERSONNES
ATTEINTES D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE APRÈS PERFUSION
INTRAVEINEUSE DE 30 MINUTES

A) TAZOBACTAM

Clairance de la créatinine	Temps (heure)								
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
>90	23,6	12,5	5,2	2,3	1,3	BQL	BQL	BQL	BQL
60-90	29,4	16,7	8,1	4,7	3,0	1,6	BQL	BQL	BQL
40-59	31,5	19,5	11,0	7,3	4,9	2,4	1,6	BQL	BQL
20-39	28,8	21,1	14,9	10,6	7,6	4,0	2,2	1,4	BQL
<20	31,5	24,4	18,2	14,7	12,1	8,2	5,4	3,3	2,3

B) PIPÉRACILLINE

Clairance de la créatinine	Temps (heure)								
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
>90	209	96,3	35,8	15,0	7,2	2,1	1,2	BQL	BQL
60-90	235	138	57,2	27,8	15,0	4,7	1,1	BQL	BQL
40-59	288	154	80,0	45,4	27,0	9,2	3,8	1,4	BQL
20-39	245	165	92,1	53,9	30,6	10,4	4,1	1,5	BQL
<20	253	179	120,0	84,3	56,3	28,8	15,9	6,0	1,4

L'hémodialyse a éliminé environ 30 à 40 % des doses de pipéracilline et de tazobactam; le M-1 a été éliminé de la circulation générale de la même façon que le tazobactam. Pour maintenir les taux plasmatiques atteints avant la dialyse, il est recommandé d'administrer, après la séance d'hémodialyse, une dose supplémentaire égale au tiers de la dose unitaire de la préparation pipéracilline-tazobactam. En moyenne, la dialyse péritonéale a éliminé jusqu'à 6 % et 21 % de la dose de pipéracilline et de tazobactam; 16 % de la dose du tazobactam a été éliminée sous forme de métabolite (M-1). Les recommandations posologiques chez le patient sous hémodialyse figurent à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les profils pharmacocinétiques de la pipéracilline et du tazobactam après administration d'une dose unique sont modifiés par la cirrhose. Dans le cas de la pipéracilline, la modification de la clairance totale (CL_T) et de la $T_{1/2}$ est importante, la CL_T diminuant de 29 % et la $T_{1/2}$ s'allongeant de 25 %. Des changements similaires sont observés dans le cas de la CL_T (25 %) et de la $T_{1/2}$ (18 %) du tazobactam, bien que seule la modification de la CL_T ait été significative. Puisque les taux plasmatiques prévus à l'état stationnaire pour les deux composés après l'administration de doses multiples ne présentaient qu'un écart de 10 % entre les sujets en bonne santé et ceux atteints de cirrhose, aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez ces derniers.

Interactions médicamenteuses

Des études ont été menées sur les interactions pharmacocinétiques de la préparation pipéracilline-tazobactam avec le probénécide, la tobramycine et la vancomycine.

L'administration concomitante d'une dose orale de 1 g de probénécide n'a pas modifié de façon importante la C_{max} mais a réduit la CL_R (20 à 25 %) et a augmenté de 21 % la $T_{1/2}$ de la pipéracilline, et de 71 % celle du tazobactam. L'administration concomitante du probénécide n'a pas entraîné d'augmentation significative des taux plasmatiques de pipéracilline-tazobactam.

Une perfusion de vancomycine (500 mg) de 60 minutes avant l'administration de la préparation pipéracilline-tazobactam n'a pas modifié de façon significative les profils pharmacocinétiques de la pipéracilline ou du tazobactam. De façon similaire, aucun changement significatif des paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine n'a été observé.

Ces études indiquent que l'ajustement de la posologie de la préparation pipéracilline-tazobactam, de la tobramycine ou de la vancomycine n'est pas nécessaire quand on administre ces médicaments conjointement.

Neutropénie

Chez les sujets neutropéniques, après des perfusions de 30 minutes de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam toutes les 4 heures pendant 5 jours, la $T_{1/2}$ d'élimination était de 40 à 80 % plus longue, et la CL_T , de 20 à 40 % plus basse pour la pipéracilline et le tazobactam. Après des doses multiples, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-4} étaient environ 40 % plus élevées qu'après la première dose. Cette variation n'est toutefois pas assez importante pour nécessiter l'adaptation de la posologie chez les sujets neutropéniques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez des souris (10 de chaque sexe), ayant reçu des doses i.v. de 2 000:500 mg/kg de la préparation pipéracilline/tazobactam, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Moins de 6 heures après son administration, cependant, une dose de 4 000:1 000 mg/kg de la préparation pipéracilline/tazobactam a provoqué la mort d'une souris mâle sur 10 et de 5 souris femelles sur 10. À cette dose, une hypertonie musculaire, une tachypnée et des convulsions sont survenues. Des doses i.v. de 4 500:562,5 mg/kg de la préparation pipéracilline/tazobactam administrées à des souris ont provoqué la mort de 2 mâles sur 10 en moins de 6 heures et de 3 femelles sur 10 (2 femelles sont mortes 2 jours après l'administration de la dose, et la troisième, 7 jours après la dose). À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions se sont manifestées. Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses i.v. de tazobactam allant jusqu'à 3 500 mg/kg, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Moins de 6 heures après son administration, une dose i.v. de 4 500 mg/kg de pipéracilline a toutefois causé la mort de 4 souris femelles sur 10. À cette dose, une tachypnée

superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions ont été observées. Chez une souris mâle sur 10, le rein droit était blanc. On a en outre constaté une nécrose papillaire partielle et une nécrose tubulaire partielle du cortex rénal accompagnées d'une infiltration de leucocytes mononucléés.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses i.v. de la préparation pipéracilline-tazobactam ont provoqué la mort de 7 rates sur 10 ayant reçu 2 000:250 mg/kg, de 3 rats sur 10 ayant reçu 2 000:275 mg/kg, ainsi que de 10 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2 400:300 mg/kg. Chez les rats ayant reçu des injections i.v., on a observé une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions. Aucune mort ne s'est produite après l'administration d'une dose i.p. de 4 000:1 000 mg/kg de la préparation pipéracilline-tazobactam. Des rats mâles ayant reçu cette dose i.p. ont présenté, pendant la première semaine suivant l'administration du médicament, les signes suivants : la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation de nourriture avaient diminué. Deux femelles présentaient un cæcum distendu.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses i.v. de pipéracilline ont provoqué la mort de 8 rates sur 10 ayant reçu 1 000 mg/kg (b.i.d.), de 4 rats sur 10 et de 8 rates sur 10 ayant reçu 2 200 mg/kg, ainsi que de 8 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2 400 mg/kg. À ces doses, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions sont survenues. Après administration de doses i.p. de 5 000 mg/kg de tazobactam, aucune mort n'a été observée. Pendant la première semaine suivant l'administration de cette dose de tazobactam, des rats ou des rates ont présenté les signes suivants : la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation de nourriture avaient diminué.

Chez un chien et une chienne, des doses i.v. de 2 600:330 mg/kg de la préparation pipéracilline-tazobactam ont provoqué un ptyalisme, tandis que des doses de 4 000:500 mg/kg de la préparation ont causé des vomissements, un ptyalisme et une congestion conjonctivale. Moins de 2 heures après leur administration, des doses de 5 200:650 mg/kg de la préparation ont entraîné la mort du mâle et de la femelle

Des doses i.v. de 3 000 ou de 5 000 mg/kg de tazobactam administrées à des chiens n'ont provoqué aucune mort. À ces doses, un érythème, un oedème, des vomissements, des selles molles et de légers changements des données hématologiques (diminution des érythrocytes, des plaquettes et des lymphocytes) et du chimisme sérique (diminution du potassium et augmentation de l'ASAT) se sont manifestés. Un ptyalisme est en outre survenu à une dose de 3 000 mg/kg de tazobactam, et une diminution de l'activité motrice à 5 000 mg/kg. Une dose i.v. de 5 200 mg/kg de pipéracilline n'a causé aucune mort, mais des vomissements et un ptyalisme ont été observés.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité à long terme menées chez le rat et le chien ont permis d'établir la toxicité du médicament sur des organes cibles. Chez les deux espèces, on a observé une répartition anormale du glycogène hépatique, effet bien connu des inhibiteurs de β -lactamases. Des études de 5 jours, de un mois, de 3 mois et de 6 mois ont permis de constater cet effet chez des rats ayant reçu des doses égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour de tazobactam seul ou associé à la

pipéracilline. L'effet s'est manifesté chez des chiens ayant reçu du tazobactam, seul ou associé à la pipéracilline, à raison de 3 000 mg/kg/jour pendant 5 jours, ainsi qu'à des doses égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour pendant 1 et 3 mois, ou égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour pendant 6 mois. Chez des rats, on a en outre observé un cæcum distendu. La distension du cæcum, causée par la suppression de la flore intestinale, est un effet non spécifique des antimicrobiens chez les rongeurs. Les études de toxicité à long terme chez le rat et le chien ont permis d'observer d'autres effets liés au médicament : diminution des paramètres érythrocytaires, du cholestérol et des triglycérides sériques.

On a également constaté, chez le chien, une diminution des plaquettes et des protéines totales et une augmentation des phosphatases alcalines, de l'ALAT et de l'ASAT. L'effet sur les paramètres érythrocytaires et les taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi que la répartition anormale du glycogène hépatique ont été réversibles ou ont diminué après une période de rétablissement.

Toxicologie de la reproduction

Le tazobactam administré seul ou en association avec la pipéracilline n'a pas influé sur la fertilité chez le rat. L'administration i.p. de tazobactam ou de la préparation pipéracilline-tazobactam a altéré la capacité de reproduction de la génération F₀ seulement à des doses égales ou supérieures à 160:40 mg/kg/jour de la préparation pipéracilline-tazobactam qui avaient causé des effets toxiques chez les mères (diminution de la consommation de nourriture ou du poids corporel). Les générations F₁ et F₂ n'ont pas été touchées.

Chez la souris et le rat, des doses i.v. allant jusqu'à 3 000 mg/kg/jour de tazobactam et de 3 000:750 mg/kg/jour de la préparation pipéracilline-tazobactam n'ont provoqué aucun effet tératogène. Chez le rat, la croissance et le développement postnatals, le comportement et la capacité de reproduction de la génération F₁ n'ont pas été touchés par l'exposition *in utero* au tazobactam seul ou en association avec la pipéracilline. Des rats sont morts parce qu'on leur a fait une injection rapide de pipéracilline ou de la préparation pipéracilline-tazobactam, mais cette observation n'est pas pertinente pour l'utilisation clinique.

Toxicité périnatale et postnatale

Chez le rat, l'administration i.p. de tazobactam et de la préparation pipéracilline-tazobactam a nui à la croissance périnatale ainsi qu'à la croissance et au développement postnatals à des doses (320 mg/kg/jour de tazobactam et 640:160 mg/kg/jour de la préparation pipéracilline-tazobactam) ayant provoqué des effets toxiques chez les mères (diminution de la consommation de nourriture ou de gain pondéral).

Cancérogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir cancérogène de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, de la pipéracilline ou du tazobactam.

Préparation pipéracilline-tazobactam : Les tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 14,84-1,86 [g/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 5 689-711 [g/ml a donné des résultats

négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 8 000-1 000 [g/ml) était négatif. Un test de transformation de cellules de mammifères (BALB/c-3T3) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 8-1 [g/ml. *In vivo*, l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas induit d'aberrations chromosomiques chez des rats ayant reçu une dose i.v. de 1 500-187,5 mg/kg; cette dose est semblable à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Pipéracilline: Les résultats de tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 50 [g/boîte de Petri étaient négatifs. Il n'y a eu aucune lésion de l'ADN chez des bactéries (test de recombinaison) exposées à des concentrations de pipéracilline allant jusqu'à 200 [g/disque. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN a donné des résultats négatifs à des concentrations allant jusqu'à 10 000 [g/ml, concentrations 26 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques de pipéracilline chez l'humain. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris) était positif à des concentrations de pipéracilline égales ou supérieures à 2 500 [g/ml, concentrations 7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. Les résultats d'un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) étaient négatifs à des concentrations allant jusqu'à 3 000 [g/ml, concentrations 8 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. *In vivo*, la pipéracilline n'a induit aucune aberration chromosomique chez la souris à des doses i.v. allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour ou chez le rat à des doses i.v. allant jusqu'à 1 500 mg/kg/jour. Ces doses sont 6 (souris) et 4 (rat) fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction du poids corporel, et la moitié (souris) de la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²), ou similaire à celle-ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet létal dominant chez des rats ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour de pipéracilline, dose similaire à la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle. Chez des souris ayant reçu des doses i.v. de pipéracilline allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour, dose moitié moins élevée que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²), l'urine n'était pas mutagène dans un test microbien de mutagénicité. Des bactéries injectées dans la cavité péritonéale de souris ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour de pipéracilline ne présentait pas de fréquence accrue des mutations.

Tazobactam: Les résultats de tests microbiens de mutagénicité à des concentrations allant jusqu'à 333 [g/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 2 000 [g/ml a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 5 000 [g/ml était négatif. Dans un autre test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris), les résultats étaient positifs à des concentrations de tazobactam égales ou supérieures à 3 000 [g/ml. Un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) à des concentrations allant jusqu'à 900 [g/ml était négatif. Un test cytogénétique *in vitro* (cellules de poumon de hamster chinois) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 3 000 [g/ml. *In vivo*, le tazobactam n'a induit aucune aberration chromosomique chez des rats ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 5 000 mg/kg, quantités 23 fois plus élevées que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

RÉFÉRENCES

1. Fortner, C., Finley, R., Schimpff, S. *Piperacillin sodium: Antibacterial spectrum, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse reactions*. Pharmacother 1982; 2:287-299.
2. Holmes B., Richards D., Brogden R., Heel R. *Piperacillin, A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use*. Drugs 1984; 28(5): 375-425.
3. Russo J., Thompson M., Russo M.E., et al. *Piperacillin Distribution into Bile, Gallbladder Wall, Abdominal Skeletal Muscle and Adipose Tissue in Surgical Patients*. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22(3): 488-492.
4. Morrison, J., Batra, V. *Pharmacokinetics of Piperacillin Sodium in Man*. Drugs Exptl Clin Res 1979; 5(2-3): 105-110.
5. Tjandramaga, T., Mullie, A., Verbesselt, R., De Schepper, P., Verbist, L. *Piperacillin: Human Pharmacokinetics After Intravenous and Intramuscular Administration*. Antimicrob Agents Chemother 1978; 14(6): 829-837.
6. Verbist, L. *In vitro activity of piperacillin, new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity*. Antimicrob Agents Chemother 1978; 13(3): 349-357.
7. Winston, D.J., Murphy, W., Young, L.S., Hewitt, W. *Piperacillin therapy for serious bacterial infections*. Am J Med 1980; 69:255-261.
8. Hyodo, A., Hanehara, C., Miyake, Y., Ishida, N. *YTR-830 Inhibitory Activity on Beta-Lactamases*. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 1984; Report y-30603. Data on file.
9. Higashitani, F., Hyodo, A., Ishida, N., Inoue, M., Mitsuhasi, S. *Inhibition of Beta-Lactamases by tazobactam and in vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin*. J Antimicrob Chemother 1990; 25(4): 567-574.
10. Diver, J.M., Thornber, D., Wise, R. *Protection of Piperacillin and Ticarcillin from Beta-Lactamase Hydrolysis by Tazobactam (YTR 830) and Clavulanic Acid*. J Antimicrob Chemother 1989; 24(1): 89-92.
11. Jones, R.N., Pfaller, M.A., Fuchs, P.C., Aldridge, K., Allen, S.D., Gerlach, E.H. *Piperacillin/Tazobactam (YTR 830) combination. Comparative antimicrobial activity against 5889 recent aerobic clinical isolates and 60 Bacteroides fragilis group strains*. Diagn Microbiol Infect Dis 1989; 12(6): 489-494.
12. Wise, R., Gillett, A., Cadge, B., Durham, S., Baker, S. *The influence of protein binding upon tissue fluid levels of 6 beta-lactam antibiotics*. J Infect Dis 1980; 142:77-82.

13. Kuck, N.A., Petersen, P.J., Weiss, W.J., Testa, R.T. *In Vitro and In Vivo Efficacy of YTR-830H and Piperacillin Combinations Versus Beta-Lactamases Producing Bacteria*. J Chemother 1989; 1(3): 155-161.
14. Stobberingh, E.E., *In Vitro Effect of YTR (Tazobactam) on Plasmid and Chromosomally Mediated Beta-Lactamases*. Chemother 1990; 36:209-214.
15. Neu, H.C., Niu, W., Chin, N. *Tazobactam Prevention of Emergence of Resistance*. Diagn Microbiol Infect Dis 1989; 12:477-480.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*, 4th ed. Approved Standard January, 2000; M7-A5, Vol 20, No.2, NCCLS, Wayne, PA.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests*, 6th ed., Approved Standard NCCLS Document January, 2000; M2-A8, Vol.23, No.1, NCCLS, Wayne, PA.
18. Cullmann, W., Stieglitz, M. *Antibacterial activity of piperacillin and tazobactam against beta-lactamase-producing clinical isolates*. Chemotherapy 1990; 36(5): 356-364.
19. De Schepper P., Tjandramaga T., Mullie A., et al. *Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure*. J Antimicrob Chemother 1982; 9 (Suppl B): 49-57.
20. Roy, C., Tirado, M., Teruel, D., Reig, R., Rafols, M. *Efficacy of tazobactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with piperacillin, against strains resistant to this penicillin*. Med Clin 1989; 92(10):371-374.
21. A Double Blind, Placebo Controlled, Multiple Dose Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Study of Piperacillin and Tazobactam after 30 Minute Infusion Every Four Hours to Healthy Adult Male Volunteers. (Study No. 68-26). Data on file.
22. An Ascending, Multiple Dose, Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Study of Piperacillin and Tazobactam After A Five- Minute Intravenous Injection Every Six Hours In Healthy Adult Male Volunteers. (Study No. 68-33). Data on file.
23. Bruckner O., Trautmann M., Martens F. *Serum pharmacokinetics of piperacillin in cirrhosis patients*. Zeitschr Antimikrob Antineoplast Chemother 1985; 3(2): 79-83.
24. An Open Label, Non-Comparative, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Parenteral Piperacillin/Tazobactam (CL 298,741) Plus Tobramycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Neutropenia and Bacterial Infection. (Study No. 68-27). Data on file.

25. The Pharmacokinetics and tissue Penetration of Tazobactam Administered Alone and With Piperacillin. (Study No. 68-528). Data on file.
26. Timmer, E. *Piperacillin/tazobactam found to be a useful new antimicrobial*. Br J Clin Pract 1989; 43(10): 368.
27. Wise, R., Logan, M., Cooper, M., Andrews, J.M. *Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Tazobactam Administered Alone and with Piperacillin*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35(16): 1081-1084.
28. Gooding P.G., Clark, B.J., Sathe, S.S. *Piperacillin: A Review of Clinical Experience*. J. Antimicrob Chemother 1982; 9:Suppl.B, 93-99.
29. A Randomized, Open-Label, Comparative, Multicenter, Safety, Tolerance and Efficacy Study of Parenteral Piperacillin/Tazobactam (CL 298,741) Versus Clindamycin Plus Gentamicin in the Treatment of Hospitalized Patients with Intra-abdominal Infections. (Study No. 68-17). Data on file.
30. A Double-Blind, Randomized, Comparative, Multicenter, Safety, Tolerance and Efficacy Study of Piperacillin/Tazobactam (CL 298,741) Versus Ticarcillin/Clavulanate (TIMENTIN) for the Treatment of Hospitalized Patients With Skin and Skin Structure Infections. (Study No. 68-9). Data on file.
31. A Randomized, Open-Label, Comparative, Multicenter, Safety, Tolerance and Efficacy Study of Parenteral Piperacillin/Tazobactam Plus Tobramycin Sulfate (NEBCIN) versus Imipenem/Cilastatin (PRIMAXIN) Plus Tobramycin Sulfate (NEBCIN) in the Treatment of Hospitalized Patients with Neutropenia and Bacterial Infection. (Study No. 68-19). Data on file.
32. A Randomized, Open-Label, Comparative, Multicenter, Safety, Tolerance and Efficacy Study of Parenteral Piperacillin/Tazobactam (CL 298, 741) Versus Imipenem/Cilastatin in the Treatment of Hospitalized Patients with Intra-abdominal Infections. (Study No. 68-521). Data on file.
33. Summary of the Safety, Tolerance and Efficacy of Parenteral Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Hospitalized Patients with Intra-abdominal Infections. (Study Nos. 68-505, 68-515, 68-521); Skin and Skin Structure Infections. (Study No. 68-516); Complicated Urinary Tract Infections (Study No. 68-514); Lower Respiratory Tract Infections (Study No. 68-513); and Infections in Neutropenic Patients (Study No. 68-523). Data on file.
34. Neu, H.C. *Beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, and skin and skin-structure infections*. J Am Acad Dermatol 1990; 22(5, Pt 1): 896-904.

35. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standard for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests* – Sixth Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A 8, Vol. 23, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January, 2000.
36. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*-Fourth Edition, Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, January, 2000.
37. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing for Anaerobic Bacteria* – Third Edition. Approved Standard NCCLS Document M11-A5, Vol. 17, No. 22, NCCLS, Villanova, PA, December, 2001.
38. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Fourth Informational Supplement, Approved Standard NCCLS document M100-S4 (ISBN 1-56238-136-9), NCCLS, Villanova, PA, 1992.
39. Single-dose, open-label, parallel, pharmacokinetic study of piperacillin and tazobactam after intravenous infusion in normal subjects and subjects with liver cirrhosis. (Study No. 68-31). Data of file.
40. Yatsu JS, Kinzig M, Bansal S, Tonelli F, Sorgel F: *Biliary concentrations of tazobactam and piperacillin in humans*. Abs 18th Int Congr Chemother 1993:257 (Abs 805).
41. Tanimura H, Uchiyama K, Ishimoto K: *Bile excretion of piperacillin in combination with tazobactam*. Abs 18th Int Congr Chemother 1993:257 (Abs 806).
42. Monographie de produit – Tazocin (pipéracilline sodique/tazobactam sodique, poudre lyophilisée pour injection). Wyeth Canada. Date de révision: le 24 mai 2007.

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Pipéracilline et Tazobactam pour injection

(Préparation stérile de Pipéracilline -Tazobactam sodique en poudre lyophilisée pour injection et usage intraveineux)

La présente notice est la partie III d'une « monographie de produit » en trois parties, publiée à la suite de l'approbation de vente au Canada de la Pipéracilline et du Tazobactam pour injection, et elle est adressée tout particulièrement aux consommateurs. Le dépliant constitue un résumé et ne donne pas tous les renseignements au complet sur la Pipéracilline et le Tazobactam pour injection. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

Conservez cette notice près de votre médicament au cas où vous avez besoin de la relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications:

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est prescrit par les médecins pour le traitement des infections sur différentes parties du corps.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection sert à traiter des infections bactériennes au niveau de la poitrine, de l'appareil urinaire, du sang, de l'abdomen ou de la peau.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection peut aussi être prescrit en conjonction avec des médicaments du genre « aminoglycosides » afin de traiter les infections chez les patients incapables de les combattre normalement.

Mode d'action:

La Pipéracilline fait partie du groupe de médicaments connus comme « antibiotiques type pénicilline à vaste effet ». Elle est efficace contre plusieurs types de bactéries. Le Tazobactam peut empêcher certaines bactéries de devenir résistantes aux effets de la pipéracilline. Ceci signifie que certaines bactéries contre lesquelles la pipéracilline n'est normalement pas efficace, sont supprimées lorsqu'on administre la pipéracilline conjointement avec le tazobactam.

Contre-indications:

Ne pas prendre Pipéracilline et Tazobactam pour injection si vous avez eu des réactions allergiques à la

Pipéracilline et au Tazobactam pour injection ou à d'autres médicaments tels que les céphalosporines, pénicillines ou inhibiteurs des bêta-lactamases.

Ingrédients médicinaux:

Pipéracilline et Tazobactam.

Formes posologiques offertes:

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est disponible sous forme stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique en poudre lyophilisée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de débiter le traitement Pipéracilline et Tazobactam pour injection et afin d'obtenir les meilleurs résultats, assurez-vous d'aviser votre médecin si vous souffrez des troubles suivants:

- allergies à la Pipéracilline et au Tazobactam pour injection ou à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres inhibiteurs des bêta-lactamases.
- troubles rénaux ou du foie
- troubles de vésicule biliaire
- bas niveau de potassium dans le sang ou si vous prenez des diurétiques
- vous suivez un régime à bas sodium
- vous êtes enceinte ou vous pourriez tomber enceinte au cours du traitement
- vous allaitez
- vous souffrez de la fibrose kystique, de saignements
- vous avez des antécédents de diarrhée sévère ou de troubles des intestins en raison d'un antibiotique
- vous êtes traitée pour la gonorrhée
- vous prenez des médicaments comme le probénécid (contre la goutte), des anticoagulants pour traiter des caillots sanguins (ex. : héparine, warfarine ou aspirine) ou un médicament nommé méthotrexate (contre le cancer, l'arthrite ou le psoriasis).

Il est important de communiquer ces renseignements à votre médecin avant qu'il vous prescrive le traitement et le dosage.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec Pipéracilline/Tazobactam pour injection, on compte:

- les aminoglycosides (genre d'antibiotique, par ex. : tobramycine),
- médicaments anticoagulants (ex : héparine),
- probénécide (médicament pour traiter la goutte),
- vécuronium (relaxant musculaire) et
- méthotrexate (médicament pour traiter le cancer).

La solution de Ringer-Lactate n'est pas compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection.

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Pipéracilline et Tazobactam pour injection doit être administré par votre médecin par perfusion lente ou par voie intraveineuse.

Dose habituelle:

La dose quotidienne habituelle de Pipéracilline et Tazobactam pour injection à l'intention des adultes est de 12 g/1,5g, répartie en doses de 3 g/0,375 g à toutes les six heures.

Le dosage dépend du type et de la sévérité de l'infection. Il varie selon le patient. Le dosage qui vous convient peut différer si vous souffrez d'une pathologie rénale.

L'administration de Pipéracilline et Tazobactam pour injection doit se faire par voie intraveineuse dans un délai de 30 minutes.

Surdose:

Étant donné que Pipéracilline et Tazobactam pour injection sont administrés pour la plupart du temps par un médecin, il est peu probable que cette situation arrive. Contactez votre médecin ou un service d'urgence médicale si vous suspectez une surdose.

Dose oubliée:

Étant donné que Pipéracilline et Tazobactam pour injection sont administrés pour la plupart du temps par un médecin, cette situation ne pose pas de problème.

EFFETS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE

EFFETS SECONDAIRES SÉVÈRES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Parlez à votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le médicament et contactez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Diarrhée sanguine chronique			*
Enfllement du visage			*
Difficulté de respiration			*
Rougeurs généralisées sur la peau			*
Desquamation sévère			*

Voici les effets secondaires les plus connus

- diarrhée
- céphalée
- constipation
- nausée
- insomnie
- éruptions cutanées
- vomissements
- dyspepsie
- prurit
- changement dans les selles
- fièvre
- agitation
- douleur
- infection à levure
- hypertension
- étourdissements
- douleur abdominale
- douleur à la poitrine
- œdème
- anxiété
- rhinite
- dyspnée

Ceci ne représente pas une liste exhaustive des effets secondaires. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien pour connaître tous les effets secondaires de Pipéracilline et Tazobactam pour injection.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez tous les médicaments hors de la portée des enfants. Il faut conserver Pipéracilline et Tazobactam pour injection à la température ambiante entre 15 et 30 °C (59-86 °F), à l'abri de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada en collaboration avec Programme Canada Vigilance recueille des renseignements sur leurs effets graves et inattendus. Si vous soupçonnez que vous avez fait une réaction sérieuse ou inattendue au médicament, vous pouvez le signaler au Programme Canada Vigilance:

Numéro de téléphone sans frais: 866-234-2345
Numéro de télécopieur sans frais: 866-678-6789
Site Web: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
Courriel: CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste:
Bureau national Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de la santé et des
aliments
Santé Canada
Tunney's Pasture, AL 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE: Si vous désirez des renseignements sur les mesures à prendre contre les effets indésirables, veuillez contacter votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne procure pas des conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir de plus amples informations, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou tout autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie complète, rédigée pour les professionnels de la santé en contactant DISpedia, au service d'information Apotex au 1-800-667-4708.

Ce dépliant est disponible à l'adresse suivante:
<http://www.apotex.ca/produits>

La présente notice a été rédigée par Apotex Inc.,
Toronto (Ontario) M9L 1T9

Date de la révision:
Le 13 juin 2008

Approved by: Duane Terrill
Manager, Regulatory Affairs, RDD-
Regulatory Affairs 1, Apotex Inc. - Signet
Fri Jun 27 13:30:14 EDT 2008